

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|------|---|---|---|---|
| 報告番号 | ※ | 甲 | 第 | 号 |
|------|---|---|---|---|

氏 名 三輪 高嗣

論 文 題 目

FBXO50 Enhances the Malignant Behavior of Gastric Cancer Cells

(胃癌悪性度と F-box-only 50 遺伝子発現の関連性の検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

柳野 正人 


名古屋大学教授

委員

中村 卓男 

名古屋大学教授

委員

横井 香平 

名古屋大学教授

指導教授

小寺 泰弘 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

胃癌における *FBXO50* 発現と胃癌悪性度の関連性について検討した。胃癌細胞株では 10 種中 5 種で *FBXO50* の発現上昇を認め、この原因の一つとして *FBXO50* DNA コピー数増加が考えられた。*FBXO50* 発現量は上皮間葉転換関連遺伝子である *ITGA5*、*ITGB1*、*MMP2*、*MSN*、*COL5A2*、*GNG11*、*WNT5A* 発現量と正の相関性を示していた。*FBXO50* のノックダウンにより、胃癌細胞株の増殖能、接着能、浸潤能、遊走能はいずれも有意に低下した。胃癌原発巣組織中 *FBXO50* 高発現症例群では、*FBXO50* 低発現症例群と比較して有意に術後全生存期間および無再発生存期間が短縮していた。*FBXO50* 発現は胃癌悪性度と相関しており、新規バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究ではコピー数増加のある細胞株のうち 75% で *FBXO50* の発現上昇を認めたため、コピー数異常が発現調節機序の一つと考えられた。しかし、*FBXO50* 高発現細胞株の中に DNA コピー数増加を伴わない細胞株も認められたため、microRNA や他の転写因子を介した発現制御を受けている可能性がある。
2. *FBXO50* の発現上昇は単変量解析では有意な予後不良因子として検出された。多変量解析では独立予後因子とはならなかったが、これは *FBXO50* 発現上昇が漿膜浸潤、リンパ節転移、腹水細胞診陽性といった他の有力な胃癌予後因子と有意な相関があり、これら因子との交絡が主因と考えられた。
3. *FBXO50* の胃癌原発巣での発現量は独立予後不良因子ではなかったため、即座にバイオマーカーとして臨床応用することは難しい。しかし、その発現は胃癌悪性度に有意な相関性を示しており、血清検体や腹水検体を対象とすることで *FBXO50* のバイオマーカーとしての意義を見出せる可能性があると考えられた。
4. 胃癌は多様性に富んだ疾患であり、単一バイオマーカーのみで腫瘍学的特徴を把握するのは困難である。本研究の結果から、*FBXO50* は正確な患者リスク階層化を可能とする複合発現パネル開発のための一要素として、有望であると考えられた。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

| 報告番号 | ※ 甲 第 | 号 | 氏 名 | 三輪高嗣 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|
| 試験担当者 | 主査 | 柳野正人 | 副査 ₁ | 中村 孝男 |
| | 副査 ₂ | 横井 香子 | 指導教授 | 小寺 泰弘 |
| (試験の結果の要旨) | | | | |
| <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. <i>FBXO50</i>の発現調節機序について2. <i>FBXO50</i>発現量の予後因子としての意義について3. <i>FBXO50</i>発現量を測定する対象検体について4. <i>FBXO50</i>発現量のバイオマーカーとしての応用法について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p> | | | | |